综　述

子宫内膜类器官-体外研究子宫内膜的新工具

徐　玲，程邵龙 综述　刘尧芳 审校
西南医科大学附属医院 生殖医学科（泸州 646000）

【摘　要】子宫内膜在激素的作用下发生增殖期、分泌期及月经期的周期性变化，个体之间存在一定的异质性，因此，对子宫内膜的生理变化和相关疾病的病理过程的体内研究是一个挑战。类器官的最新研究进展提示它可以反映相应器官的特征，包括疾病不同阶段的形态、功能和个性化特征。本文就子宫内膜类器官的研究进展进行了综述，旨在为子宫内膜类器官应用于子宫内膜相关疾病的研究提供新的思路。

【关键词】子宫内膜；类器官；工具
【中图分类号】R711.74　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.016

Endometrial organoids – an update tool for studying endometrium in vitro

XU Ling, *CHENG Shaolong* reviewing　*LIU Yaofang* checking
Department of Reproductive Technology, *The Affiliated Hospital of Southwest Medical University*, *Luzhou 646000*, *China*

【**Abstract**】The endometrium undergoes cyclical changes in the proliferation, secretion, and menstrual phase under the action of hormones, and there is a certain degree of heterogeneity among individuals. Therefore, it is challenging to identify the physiological changes of the endometrium and the pathological process of related diseases in vivo. Recent advances in organoids could display the characteristics of corresponding organs, involving the morphological, functional, and personalized features at different stages of diseases. This paper reviewed the research progress of endometrial organoids, in order to provide new ideas for the application of organoids in the research of endometrial related diseases.

【**Key words**】Endometrium; Organoids; Tool

女性的每个月经周期中，子宫内膜在激素的作用下发生增殖期、分泌期、月经期的周期性变化，不同阶段内膜的组织学、代谢以及基因组学等特征均存在差异，不同个体间也具有一定的异质性。内膜是胚胎着床并正常发育的土壤，内膜异常会增加不孕症、胚胎反复种植失败、复发性流产和胎盘异常的风险发生[1-4]。由于子宫内膜具有高度的动态性、异质性、与临床疾病具有高度的关联性以及涉及伦理问题等，对其生理变化以及相关疾病的病理过程的研究具有极大挑战。

类器官是利用3D培养技术，将来源于人类或动物组织的具有干细胞潜能的细胞包被于人工基质胶中进行培养，形成的培养物可真实地反映起源组织的结构和功能，具有生理反应性、相对稳定的表型及遗传学特征[5]。类器官能够用于研究器官的正常发育、疾病的模拟、药物效果的预测等，并为个性化再生医学开辟了新途径[6-8]。人子宫内膜类器官目前已受到广泛关注和重视，现已应用于研究子宫内膜正常周期的生理变化、胚胎植入的分子机制，以及子宫内膜异位症、子宫内膜癌和其他妇科疾病的病理性子宫内膜功能障碍等[9-13]。本文就子宫内膜类器官的应用进展做一综述（见图1）。

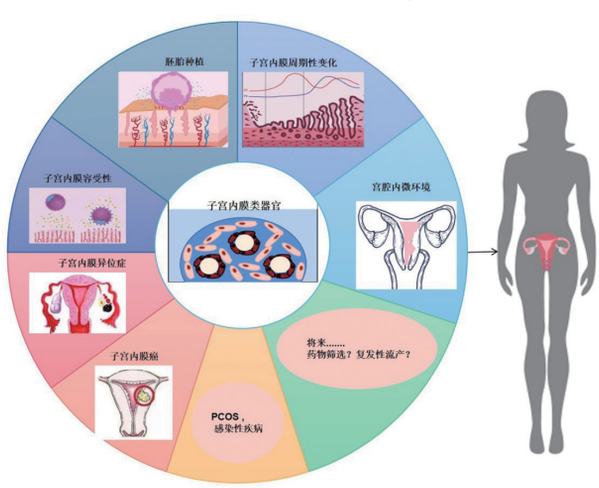


图1 子宫内膜类器官的应用研究

Figure 1 Study on the application of endometrial analogue organs

1 子宫内膜类器官用于宫腔微环境

子宫内膜上皮细胞有分泌功能，尤其是分泌期会转化为高度分泌状态，将生长因子、蛋白酶、葡萄糖、营

基金项目：四川省科技厅重点项目（2022YFS0082）；四川省中医药管理局项目（2021MS488）
通信作者：刘尧芳，E-mail：582324994@qq.com
引用本文：刘尧芳，徐玲，程邵龙，等. 子宫内膜类器官-体外研究子宫内膜的新工具[J]. 西南医科大学学报，2023，46（3）：262-266. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.016

养转运蛋白等物质释放入子宫腔[14-16]，对精子迁移、胚胎着床及妊娠的维持等起着重要作用。宫腔内微环境的成分异常，可能影响女性的受孕机会，增加不孕症、胚胎反复种植失败、复发性流产的风险。2003年VAN DER GAAST MH等[17]首次提出通过分析宫腔微环境来评估细胞因子情况。随后，其他学者陆续展开对宫腔微环境的分析，并发现宫腔内的肿瘤坏死因子α、白细胞介素-1等细胞因子可作为预测妊娠结局的重要指标[18-20]。由此可见，宫腔微环境的分析具有重要的临床意义。

临床上，宫腔分泌物的获得方法有抽吸、宫腔灌注等，操作过程中抽吸管需要经过宫颈管到达宫腔，此类方法会受到宫颈管分泌物的干扰，存在技术局限性[21]。子宫内膜类器官用于宫腔分泌物的分析是研究方式的一种转变[22]。研究发现，子宫内膜类器官存在极性，基底外侧面朝外，顶端细胞膜向内（面向类器官的中心）[8,23]，这表明类器官可能是体外研究宫腔分泌物形成和功能的有用模型。根据类器官与液体的相对位置，分为类器官外液、类器官内液，采用代谢组学等方法分析，结果发现外液、内液中均存在葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白3和葡萄糖转运蛋白10等，其中仅内液检测出尿苷5′-二磷酸-N-乙酰氨基葡糖，并且内液中葡萄糖含量显著降低[24]。类器官内液、外液间的这种差异，可能将为分析宫腔微环境成分提供好的依据，并有助于建立与妊娠成功有关的分泌物图谱。

2 子宫内膜类器官用于子宫内膜周期性变化

女性的每个月经周期中，子宫内膜增生、修复和重塑，为胚胎着床做好准备；如果没有妊娠，子宫内膜会脱落，形成月经。子宫内膜类器官在雌激素、孕激素作用下可模拟月经周期的变化。

子宫内膜类器官经过雌二醇处理后，Ki67+细胞、雌二醇受体和孕酮受体阳性细胞数量均增加[23]；类器官细胞上存在纤毛细胞，雌二醇处理后，纤毛上皮细胞和无纤毛上皮细胞的数量也显著增加[5,10,23,25]。对细胞因子的研究发现，类器官中微小染色体维持蛋白2、微小染色体维持蛋白3和Indian hedgehog等的表达经过雌二醇处理后均上调，增殖期特异性标记物促甲状腺素释放激素表达也增加[10,23,26]。这些变化均类似于体内增殖期子宫内膜的变化[27]。由此认为，子宫内膜类器官是研究雌激素对子宫内膜上皮形态发生和功能影响的良好体外模型。

子宫内膜类器官续贯应用孕激素处理后，发生类似于分泌期子宫内膜的形态学变化，增殖细胞数量减少，腺体折叠和弯曲增加，柱状细胞显示亚核空泡[10,23]。雌激素受体和孕酮受体的表达显著降低，乙酰化α-微管蛋白、粘蛋白等表达均上调，而这些分子均是体内分泌期子宫内膜的标记物[28-30]。已知在分泌中期雌二醇和孕酮上调的基因17β-羟甾类固醇脱氢酶、白血病抑制因子、胰岛素样生长因子结合蛋白4等，类器官中经过雌二醇、孕酮处理后均上调，也与体内一致[5,31]。子宫内膜类器官经孕酮处理后的这些变化重现了体内分泌期子宫内膜特点[5,23,27,32]，由此推测，子宫内膜类器官为研究孕酮对子宫内膜的影响也提供了一个合适的体外模型。

BORETTO M等[23]发现子宫内膜类器官停止雌激素刺激后（激素戒断），腺体结构破坏，类器官变暗，出现大量的凋亡细胞，类似于体内子宫内膜激素撤退以后的变化。

综上所述，子宫内膜类器官在雌激素、孕激素作用下，可以重现体内子宫内膜增殖期、分泌期及月经期的相关变化，重现周期特异性细胞组成变化及细胞因子改变特征，可能将成为研究调节人类子宫内膜分化机制及病理学改变的强大平台。

3 子宫内膜类器官用于子宫内膜容受性及胚胎与子宫内膜的对话

子宫内膜容受性指子宫内膜在种植窗期接受胚胎的能力，即允许受精卵定位、黏附、侵入并使子宫内膜发生一系列改变从而植入子宫内膜的一种能力。容受性的建立受到高度调节，涉及子宫内膜上皮以及基质的变化，体内研究目前受到伦理限制。类器官能让我们克服伦理的限制，可在体外/离体状态研究子宫内膜容受性[12]。研究发现，子宫内膜类器官表达雌激素受体、基质金属蛋白酶26和Glycodelin A（GdA），其中雌激素受体在促进子宫内膜上皮细胞增殖方面具有重要的作用，基质金属蛋白酶26在种植窗期参与细胞外基质重塑[33-34]，GdA被认为是分子水平上调节子宫内膜容受性的最有价值的标记物之一[35]；类器官经过雌激素、孕激素处理后这三种因子均发生动态变化[36]，提示使用类器官分析人子宫内膜容受性具有科学依据。子宫内膜类器官还表达分泌因子的基因及蛋白，如血管内皮生长因子A、白细胞介素15和金属肽酶抑制剂等[37-39]。类器官的这些特征为研究子宫内膜容受性提供了一个好的体外模型。

为了研究胚胎植入过程中胚胎与子宫内膜的对话，BENTIN-LEY U等[40]将原代人胚胎干细胞嵌入胶原和基质中，在基质凝胶下植入上皮腺体，将人类囊胚置于顶部。电子显微镜下观察发现滋养层细胞和子宫内膜细胞之间桥粒形成，滋养层细胞通过产生突起结构侵入子宫内膜组织。此项研究证实体外系统模拟胚胎植入过程是可能的。随后一项研究在Matrigel支架中嵌入Ishikawa、HEC-1-A和RL95-2细胞模拟腺上皮，观察到细胞自发分化为腺体样球体，具有不同程度

的顶-基极化和清晰的管腔；使用滋养层细胞系（AC-1M88）生成的球体与这些腺体样球体的相互作用导致细胞侵入更强[41]。2019年一项研究将人胚胎干细胞镀在单层中，并在其顶部添加基质凝胶以生成细胞外基质，也观察到基质凝胶顶部的滋养层球体向ESC细胞迁移并侵入基质[42]。

随着研究的深入，类器官可能用于有效地筛选控制胚胎着床和子宫内膜容受性的关键调节分子，如细胞因子、转录因子等，并且可能发现与着床、子宫内膜容受性异常相关疾病如不孕症、胚胎反复种植失败、复发性流产的治疗干预措施[43]。

4 子宫内膜类器官用于子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是一种以子宫内膜组织异位生长为特征的疾病，病因和发病机制尚不清楚，有效的治疗方法有限。子宫内膜类器官的建立和应用可能有助于研究子宫内膜异位症的确切发病机制。来自病人的在位和异位子宫内膜均可以建立类器官[13,44]。异位子宫内膜类器官与在位子宫内膜类器官一样，含有带有纤毛的极化分泌上皮细胞，表达细胞角蛋白7、雌激素受体和孕酮受体等。异位子宫内膜类器官也有异质性疾病特征，包括整合素、PI3K-AKT和WNT信号通路的异常，糖蛋白分泌存在差异等[9,13]；研究还发现，Ⅳ期子宫内膜异位症衍生的类器官具有子宫内膜癌基因相关突变，表明癌症驱动基因参与了子宫内膜异位症的发展[9]。这些特点为研究子宫内膜异位症相关孕酮抵抗的分子机制提供了临床前模型，为确定潜在的药物靶点提供了新思路[45]。

5 子宫内膜类器官是研究子宫内膜癌的独特平台

子宫内膜癌起源于子宫内膜腺上皮，是女性常见的恶性肿瘤，其治疗需要基于细胞的分子和/或基因组成的个体化治疗。子宫内膜癌类器官有望作为一种准确再现癌变细胞行为的体外模型。TURCO、GIRDA等相继报道了子宫内膜癌类器官的建立和研究[5,13,46]，目前已经取得了较大的进展。

子宫内膜癌类器官可以来源于不同分化程度的原发肿瘤，并且来自于不同级别的子宫内膜癌类器官具有不同的特点，来自低级别者表现出腺体样形态，具有明确的管腔；来自高级别者通常缺乏管腔[13]。来源于子宫内膜癌病人的类器官可再现原发肿瘤的形态，并显示出与原发肿瘤相似的免疫组织化学特征[47]，长期扩张后保留了原发性肿瘤中的大多数基因变化，并且可重现体内疾病的表型。子宫内膜癌类器官表达附膜蛋白1和SOX17[5,46]（提示其腺体来源），部分表达与子宫内膜癌发病机制有关的微卫星不稳定性[13]。动物研究发现皮下注射子宫内膜癌类器官能形成细胞团，重现了原发肿瘤的组织学和分子特征。将子宫内膜癌类器官原位植入子宫角也生成了具有浸润性的、高度增殖的肿块[13]。

应用子宫内膜癌类器官可以进行药物筛选[47]。子宫内膜癌类器官模型上测试维替泊芬的效果，结果发现维替泊芬可以诱导类器官细胞凋亡和抑制信号通路。使用最新靶向药物的综合文库对子宫内膜癌类器官进行高通量药物筛选，报道显示与其他联合治疗策略相比，对于子宫内膜腺癌类器官，布帕立西和伏立诺他汀（HDAC抑制剂）的联合治疗是最有效的治疗方法[48]。

总的来说，子宫内膜癌类器官将为研究子宫内膜癌的发生、发展提供一种好的方法，为研究其内分泌特征、药物敏感性等提供一个独特的模型[9,49]。

6 子宫内膜类器官用于多囊卵巢综合征及感染性疾病

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是常见的女性代谢及生殖障碍性疾病，其特征是雄激素水平升高、无排卵和不孕[50-51]。异常的内分泌状态会对子宫内膜产生不良影响，导致子宫内膜容受性降低或者过度增生等[52-54]，但其具体的分子或基因改变因尚无合适的体外模型而缺乏较全面的认识。目前已有分析PCOS激素状态下子宫内膜变化的类器官模型的报道。WIWATPANIT T等[55]建立了子宫内膜类器官，模拟PCOS激素变化作用14 d，结果发现，类器官的基质细胞和上皮细胞增殖增加，约为正常激素状态下的3倍；与正常类器官相比，PCOS类器官中约有95个基因受到差异调节。由此推测，子宫内膜类器官可能将为研究PCOS的子宫内膜变化提供平台。

感染对子宫内膜影响的研究也因缺乏模型而难以全面分析。为了分析感染对子宫内膜的影响，DOLAT L等[56]建立子宫内膜类器官，并观察了衣原体感染后子宫内膜类器官细胞骨架重组和细胞内细胞器的定位变化。随后认为子宫内膜类器官适用于筛选沙眼衣原体突变株，并可以应用于研究衣原体感染的细胞生物学变化。

7 小结与启示

子宫内膜类器官的研究和应用已经取得了很大的进展。但目前仍存在一定局限性：①目前标本均来源于病人，这会导致研究结果存在异质性；②类器官中的细胞目前报道多为上皮细胞和基质细胞，与体内子宫内膜的多细胞状态存在很大的距离。子宫内膜类器官的进一步完善，将为研究子宫内膜生理学及病理学变化提供一个强大的体外模型，为明确子宫内膜相关性疾病如胚胎反复种植失败、复发性流产、胎盘相关疾病

等的病理机制研究开辟了新的道路，为药物筛选、再生医学等提供理想的生物库。

8 参考文献

[1] FRANC-S HERRERO E, JU-REZ BARBER E, CAMPO H, *et al*. Improved models of human endometrial organoids based on hydrogels from decellularized endometrium[J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 504.

[2] MACER ML, TAYLOR HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012, 39(4): 535-549.

[3] SALAZAR CA, ISAACSON K, MORRIS S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(4): 249-256.

[4] DE MIGUEL-G MEZ L, ROMEU M, PELLICER A, *et al*. Strategies for managing Asherman's syndrome and endometrial atrophy: since the classical experimental models to the new bioengineering approach[J]. Mol Reprod Dev, 2021, 88(8): 527-543.

[5] TURCO MY, GARDNER L, HUGHES J, *et al*. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(5): 568-577.

[6] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids [J]. Cell, 2016, 165(7): 1586-1597.

[7] ABBAS Y, BRUNEL LG, HOLLINSHEAD MS, *et al*. Generation of a three-dimensional collagen scaffold-based model of the human endometrium[J]. Interface Focus, 2020, 10(2): 20190079.

[8] CINDROVA-DAVIES T, ZHAO XH, ELDER K, *et al*. Menstrual flow as a non-invasive source of endometrial organoids[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 651.

[9] RAWLINGS TM, MAKWANA K, TRYFONOS M, *et al*. Organoids to model the endometrium: implantation and beyond[J]. Reprod Fertil, 2021, 2(3): R85-R101.

[10] FITZGERALD HC, DHAKAL P, BEHURA SK, *et al*. Self-renewing endometrial epithelial organoids of the human uterus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(46): 23132-23142.

[11] SALAMONSEN LA, HUTCHISON JC, GARGETT CE. Cyclical endometrial repair and regeneration[J]. Development, 2021, 148(17): dev199577.

[12] LUDDI A, PAVONE V, SEMPLICI B, *et al*. Organoids of human endometrium: a powerful in vitro model for the endometrium-embryo cross-talk at the implantation site[J]. Cells, 2020, 9(5): 1121.

[13] BORETTO M, MAENHOUDT N, LUO XL, *et al*. Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(8): 1041-1051.

[14] SPENCER TE. Biological roles of uterine glands in pregnancy[J]. Semin Reprod Med, 2014, 32(5): 346-357.

[15] KERMACK AJ, FINN-SELL S, CHEONG YC, *et al*. Amino acid composition of human uterine fluid: association with age, lifestyle and gynaecological pathology[J]. Hum Reprod, 2015, 30(4): 917-924.

[16] DEAN M. Glycogen in the uterus and fallopian tubes is an important source of glucose during early pregnancy†[J]. Biol Reprod, 2019, 101(2): 297-305.

[17] VAN DER GAAST MH, BEIER-HELLWIG K, FAUSER BCJM, *et al*. Endometrial secretion aspiration prior to embryo transfer does not reduce implantation rates[J]. Reprod Biomed Online, 2003, 7(1): 105-109.

[18] RAHIMINEJAD ME, MOADDAB A, EBRAHIMI M, *et al*. The relationship between some endometrial secretion cytokines and in vitro fertilization[J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(9): 557-562.

[19] LI MQ, JIN LP. Ovarian stimulation for in vitro fertilization alters the protein profile expression in endometrial secretion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 1964-1971.

[20] KHADEM N, MANSOORI M, ATTARAN M, *et al*. Association of IL-1 and TNF-α levels in endometrial secretion and success of embryo transfer in IVF/ICSI cycles[J]. Int J Fertil Steril, 2019, 13(3): 236-239.

[21] LEESE HJ, HUGENTOBLER SA, GRAY SM, *et al*. Female reproductive tract fluids: composition, mechanism of formation and potential role in the developmental origins of health and disease[J]. Reprod Fertil Dev, 2008, 20(1): 1-8.

[22] HIBAOUI Y, FEKI A. Organoid models of human endometrial development and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 84.

[23] BORETTO M, COX B, NOBEN M, *et al*. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability[J]. Development, 2017, 144(10): 1775-1786.

[24] SIMINTIRAS CA, DHAKAL P, RANJIT C, *et al*. Capture and metabolomic analysis of the human endometrial epithelial organoid secretome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(15): e2026804118.

[25] HAIDER S, GAMPERL M, BURKARD TR, *et al*. Estrogen signaling drives ciliogenesis in human endometrial organoids[J]. Endocrinology, 2019, 160(10): 2282-2297.

[26] DASSEN H, PUNYADEERA C, DELVOUX B, *et al*. Olfactomedin-4 regulation by estrogen in the human endometrium requires epidermal growth factor signaling[J]. Am J Pathol, 2010, 177(5): 2495-2508.

[27] HOOD BL, LIU BQ, ALKHAS A, *et al*. Proteomics of the human endometrial glandular epithelium and stroma from the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle[J]. Biol Reprod, 2015, 92(4): 106.

[28] TALBI S, HAMILTON AE, VO KC, *et al*. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women [J]. Endocrinology, 2006, 147(3): 1097-1121.

[29] KUOKKANEN S, CHEN B, OJALVO L, *et al*. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium[J]. Biol Reprod, 2010, 82(4): 791-801.

[30] RUIZ-ALONSO M, BLESA D, SIM N C. The genomics of the human endometrium[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(12): 1931-1942.

[31] YANG S, FANG Z, GURATES B, *et al*. Stromal PRs mediate induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrial epithelium: a paracrine mechanism for inactivation of E2[J]. Mol Endocrinol, 2001, 15(12): 2093-2105.

[32] MOTE PA, BALLEINE RL, MCGOWAN EM, *et al*. Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma[J]. Hum Reprod, 2000, 15 Suppl 3: 48-56.

[33] PILKA R, WHATLING C, DOMANSKI H, *et al*. Epithelial expression of matrix metalloproteinase-26 is elevated at mid-cycle in the human endometrium[J]. Mol Hum Reprod, 2003, 9(5): 271-277.

[34] MARQUARDT RM, KIM TH, SHIN JH, *et al*. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis?[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3822.

[35] UCHIDA H, MARUYAMA T, NISHIKAWA-UCHIDA S, *et al*. Glycodelin in reproduction[J]. Reprod Med Biol, 2013, 12

(3): 79-84.
[36] FOCARELLI R, LUDDI A, DE LEO V, *et al*. Dysregulation of GdA expression in endometrium of women with endometriosis: implication for endometrial receptivity[J]. Reprod Sci, 2018, 25(4): 579-586.
[37] NIKOLAKOPOULOU K, TURCO MY. Investigation of infertility using endometrial organoids[J]. Reproduction, 2021, 161(5): R113-R127.
[38] MILLER WP, SUNILKUMAR S, GIORDANO JF, *et al*. The stress response protein REDD1 promotes diabetes-induced oxidative stress in the retina by Keap1-independent Nrf2 degradation [J]. J Biol Chem, 2020, 295(21): 7350-7361.
[39] MARINIĆ M, MIKA K, CHIGURUPATI S, *et al*. Evolutionary transcriptomics implicates HAND2 in the origins of implantation and regulation of gestation length[J]. Elife, 2021, 10: e61257.
[40] BENTIN-LEY U, HORN T, SJ GREN A, *et al*. Ultrastructure of human blastocyst-endometrial interactions in vitro[J]. J Reprod Fertil, 2000, 120(2): 337-350.
[41] BUCK VU, GELLERSEN B, LEUBE RE, *et al*. Interaction of human trophoblast cells with gland-like endometrial spheroids: a model system for trophoblast invasion[J]. Hum Reprod, 2015, 30(4): 906-916.
[42] YOU Y, STELZL P, ZHANG YH, *et al*. Novel 3D in vitro models to evaluate trophoblast migration and invasion[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(3): e13076.
[43] OJOSNEGROS S, SERIOLA A, GODEAU AL, *et al*. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(3): 501-530.
[44] FITZGERALD HC, SCHUST DJ, SPENCER TE. In vitro models of the human endometrium: evolution and application for women's health[J]. Biol Reprod, 2021, 104(2): 282-293.
[45] ESFANDIARI F, HEIDARI KHOEI H, SABER M, *et al*. Disturbed progesterone signalling in an advanced preclinical model of endometriosis[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 43(1): 139-147.
[46] GIRDA E, HUANG EC, LEISEROWITZ GS, *et al*. The use of endometrial cancer patient-derived organoid culture for drug sensitivity testing is feasible[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(8): 1701-1707.
[47] HEIDARI-KHOEI H, ESFANDIARI F, HAJARI MA, *et al*. Organoid technology in female reproductive biomedicine[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 64.
[48] PAULI C, HOPKINS BD, PRANDI D, *et al*. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine[J]. Cancer Discov, 2017, 7(5): 462-477.
[49] MARU Y, TANAKA N, ITAMI M, *et al*. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 189-198.
[50] 高梦雅, 洪艳丽, 崔媚婷, 等. 补肾化痰方治疗多囊卵巢综合征的作用机制:基于网络药理学和分子对接方法[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 1-12.
[51] 王振华, 刘洁玲, 王艳蕊. 多囊卵巢综合征患者血清miR-3188、miR-3585表达与肥胖、糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关性[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10):769-773.
[52] 李云秀, 官洁, 马蕊, 等. 多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢组织BMP-15及子宫内膜Gly codelin-A的表达[J]. 西部医学, 2021, 33(5):644-643.
[53] 张辉, 黄晓燕, 刘鸣, 等. 二甲双胍调控环磷酸腺苷信号传导通路治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(10): 1020-1022.
[54] 李小芳, 胡克, 李洁明. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜病变的基因表达谱[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(7): 481-484.
[55] WIWATPANIT T, MURPHY AR, LU ZX, *et al*. Scaffold-free endometrial organoids respond to excess androgens associated with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): 769-780.
[56] DOLAT L, VALDIVIA RH. An endometrial organoid model of interactions between Chlamydia and epithelial and immune cells [J]. J Cell Sci, 2021, 134(5): jcs252403.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-05-05;修回日期:2022-09-12)

学术论文"题名"编写的基本要求

基于国家标准化管理委员会2022-12-30发布的《学术论文编写规则》中所述基本规则,题名是论文的总纲,是反映论文中重要特定内容的恰当、简明的词语的逻辑组合。题名不用具有主语、谓语、宾语的完整语句。题名不可太大、太笼统,应简明,一般不宜超过25个汉字;题名通常不用前缀与后缀;不用非公知公用的缩略语、字符代号;不宜用阿拉伯数字开头;尽量不用标点符号。

题名中的词语应有助于选定关键词和编制题录、索引等二次文献所需的实用信息,应使用标准术语、学名全称、药物和化学品通用名称,不应使用广义术语、夸张词语等。为利于国际交流,论文宜有外文(多用英文)题名。

一般不用副题名,唯下列情况允许有副题名:题名语义未尽,用副题名补充说明论文中的特定内容;研究成果分几篇报道,或是分阶段的研究结果,各用不同副题名以区别其特定内容;其他有必要用副题名作为引申或说明者;题名在论文中不同地方出现时应保持一致。

(本刊编辑部)